

THESIS
MUNICH

1965

**Prüfung der Leberfunktion bei operativ
entwickelten Neugeborenen mit Hilfe
des Bromsulphalein-Testes und
der Bilirubinbestimmung im Blut**

Wite Huber

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

**Prüfung der Leberfunktion bei operativ
entwickelten Neugeborenen mit Hilfe
des Bromsulphalein-Testes und
der Bilirubinbestimmung im Blut**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wite Huber
aus Bad Waldsee

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. MARTIUS
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 9.3.1965

MEINER LIEBEN MUTTER
IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0088

I. EINLEITUNG

Die Leistungsfähigkeit der Leber bei neugeborenen Kindern ist schon mehrmals Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen. SCHÄFER K.M. (1950/1953), SCHMÖRGER R. (1955), JOPPICH H. (1950), NAPP J.H. und PIOTZ (1949). ÁCSM. und SYRANYIS (1950) hatten sich besonders mit der Ursache des physiologischen Ikterus befasst und versucht, der Frage nach einer im Neugeborenenalter vorhandenen Leistungsschwäche der Leber nachzugehen.

Ausserdem wurden Untersuchungen über die Funktion dieses Organes bei den Neugeborenen angestellt, die durch eine geburtshilfliche Operation entwickelt werden mussten. Von dieser Kindergruppe ist bekannt (HILGENBERG (1925), VEST (1959), MARTIUS (1957)), dass sie häufig während der Neugeborenenzeit eine im Vergleich zum physiologischen Ikterus schwerere und länger andauernde Gelbsucht bekommt. Diese Beobachtung konnte von MARTIUS (1958) bestätigt werden, als er bei diesen Kindern eine noch stärkere Beeinträchtigung der Leberfunktion fand.

Von SCHELLONG (1962) wurde ein Einfluss der geburtshilflichen Operationen auf die kindliche Leber in Frage gestellt. Daher soll in dieser Arbeit die Leberfunktion operativ entwickelter Neugeborener mit zwei, voneinander unabhängigen Methoden geprüft und eine eventuelle Störung verschiedener Partialfunktionen dieses Organes festgestellt werden.

Der Bromsulphalein-Test, der im Jahre 1924 von ROSENTHAL und WHITE beschrieben wurde, ist ein chromdiagnostisches Prüfungsverfahren und beruht auf der Beobachtung, dass der Farbstoff nach intravenöser Injektion von der Leber aus dem Blutstrom entfernt und mit der Galle wieder ausgeschieden wird. Bei Störungen der Leberparenchymfunktion zeigt sich eine zeitlich verlängerte Nachweismöglichkeit des Bromsulphaleins im Blut. Der in hohem Masse leberspezifische Test lässt im Tierversuch aus der Menge des nicht ausgeschiedenen Farbstoffes eine direkte Beziehung über den Grad des Parenchymausfalles aufstellen.

Die unter den Autoren (CANTAROW und WIRTS (1941), INGELFINGER und MITARBEITER (1948)) bestehenden Meinungsverschiedenheiten über den genauen Ausscheidungsmechanismus bei der Bromsulphalein-Probe scheinen durch

die Versuche von KAUTHIO (1950) eine Klärung gefunden zu haben. Dieser fand nämlich nach einer Bromsulphalein-Injektion bei Tieren den Farbstoff in der Leber und zwar sowohl in den Parenchym- als auch in den Kupfferschen Sternzellen wieder. Er konnte somit die Richtigkeit der Theorie von der Beteiligung dieser beiden Zellarten bestätigen. Ob dem RES hierbei wirklich eine Sonderstellung zukommt, müsste noch geklärt werden (HERLITZ (1926), MILLS und DRAGSTEDT (1938), KLEIN und LEVINSON (1931), BRAUER und PESSOTTI (1948), MENDELOFF und MITARBEITER (1949)). Trotz dieser Unstimmigkeit über die intrahepatischen Geschehnisse halten alle Autoren die Leber für das einzige Organ, in welchem sich Farbstoffausscheidung und -exkretion abspielen.

Die ersten Serumbilirubinbestimmungen, bei denen eine Vermehrung des Gallenfarbstoffes im Blut neugeborener Kinder gefunden wurde, stammen von GILBERT, LERBOULLET und STEIN (1903) sowie von BIFFI und GALLI (1907). Allerdings glaubten oben genannte, dass der Bilirubingehalt bei allen Neugeborenen etwa gleich gross sei. Während aber den Methoden dieser Autoren noch grosse Fehler anhafteten, veröffentlichten YLPPÖ (1913) fast gleichzeitig mit HIRSCH (1913) ihre methodisch einwandfreien Untersuchungen über den Gallenfarbstoff im Blut bei Neugeborenen. Beide stimmten darüber ein, dass der Bilirubinspiegel aller Kinder bereits im Nabelvenenblut im Vergleich zu dem der Erwachsenen erhöht ist, dann über ein oder mehrere Tage nach der Geburt ansteigt, um schliesslich unter den bei der Geburt gemessenen Wert abzufallen.

Eine grosse Zahl von Nachuntersuchungen in den darauffolgenden Jahren (HELLMUTH (1921), SNELLING (1933), BONAR (1935), ROSS, WAUGH und MALLOY (1937), WAUGH, MERCHANT und MAUGHAN (1940), SCHICK, WEINER und REINER (1942) u. a.) konnten diese von YLPPÖ und HIRSCH gefundenen Ergebnisse bestätigen. Die Behauptung, dass zwischen der Bilirubinkonzentration im Blut und der Stärke des sichtbaren Ikterus eine Parallele bestünde, wurde verschiedentlich angezweifelt (HIJMANS VAN DEN BERGH (1918), SCHIFF und FAERBER (1922)). Andere Autoren stellten gewisse, wenn auch nicht sehr eindrucksvolle Beziehungen fest (WAUGH, MERCHANT und MAUGHAN (1940), FINDLAY, HIGGINS und STANIER (1947), DAVIDSON, MERRITT und WEECH (1941)).

Der physiologische Ikterus bei Neugeborenen ist als eine "Adaptionerscheinung" im Sinne FANCONIS (1953) anzusehen. Diese Anpassung des Kindes nach der Geburt an die veränderten extrauterinen Bedingungen verbunden mit einer vorübergehenden Leistungsschwäche der Leber wurde auf verschiedene Weise zu erklären versucht. SCHÄFER (1953) glaubte die Ursache in einem stress-

artigen Effekt der Geburt auf den kindlichen Organismus gemeinsam mit einer Unreife der Leber zu sehen, während MARTIUS, ZIMMER und TACKLER (1957) eine schlechtere Sauerstoffversorgung der Leber nach Fortfall des Zustroms des Nabelvenenblutes dafür verantwortlich machten.

Erst vor kurzem wurde ein tieferer Einblick in die Störung der Bilirubin-ausscheidung beim Neugeborenen gewonnen. Bei dem mit Diazoreagenz direkt nachweisbaren Bilirubin handelt es sich im wesentlichen um Glukuronidester des reinen Bilirubins (BILLING, COLE und LATHE (1957)), während der schlecht wasserlösliche, indirekt reagierende Gallenfarbstoff das eigentliche reine Bilirubin darstellt (COLE, LATHE und BILLING (1954)).

Der chemische Vorgang der Konjugierung dieses reinen Bilirubins mit der Glukuronsäure, der für die Ausscheidung in der Galle notwendig ist, wurde von SCHMID, HAMMAKER und AXELROD (1957), DUTTON und STOREY (1954), GRODSKY und CARBONE (1957), eingehend studiert. Danach erfolgt dieser in der Leber und ist an die Anwesenheit spezifischer Fermente gebunden. Untersuchungen an neugeborenen Tieren ergaben, dass diese gegenüber erwachsenen Tieren und Feten eine erhebliche verminderte Aktivität jener Enzyme aufweisen (BROWN und BURNETT (1957), BROWN, ZUELZER und BURNETT (1958), GRODSKY, CARBONE und FANSKA (1958)).

Die Bildung des ausscheidungsfähigen Bilirubin-Diglukuronids ist danach mindestens durch zweierlei Enzymdefekte gestört (Glukuronsäure-Transferase, UDPG-Dehydrogenase). Nach der Geburt konnte eine rasche Normalisierung der Fermentleistung beobachtet werden.

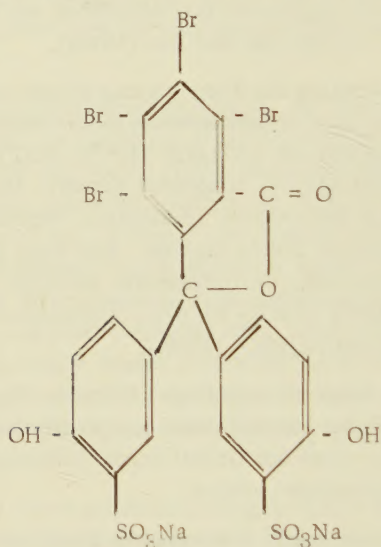
Aus den angeführten neuen Erkenntnissen ergibt sich, dass der Anstieg von Bilirubin im Blut nach der Geburt, der den Icterus neonatorum bewirkt, auf einem Unvermögen der kindlichen Leber beruht, Bilirubin mit Glukuronsäure zu koppeln und damit ausscheidungsfähig zu machen. Die Schnelligkeit dieser Enzymadaption ist von Kind zu Kind sehr verschieden (SCHELLONG (1962)).

II. METHODIK

1. BROMSULPHALEIN-TEST

a) Chemie und Pharmakologie (nach Fa. Merck, Darmstadt)⁺)

"Bromthalein" der Fa. Merck hat folgende Strukturformel:



Es handelt sich um ein Phenoltetrabromphthaleindinatriumsulfonat in haltbarer, wässriger Lösung. Eine Ampulle enthält 0,5 g in 10 ccm. Das Molekulargewicht von "Bromthalein" beträgt 838,0; der pH-Bereich der Lösung liegt zwischen 4,5 und 5,5. Der Farbstoff ist im allgemeinen gut verträglich und selbst in Mengen von 100 mg/kg Körpergewicht für den Organismus unschädlich.

⁺) Das Bromsulphalein wird als "Bromthalein" der Fa. Merck in 10 cm³ Ampullen mit einem Ampullengehalt von 0,5 g BS in den Handel gebracht.

b) Durchführung des Testes

Über die Dosierung des Farbstoffes, den Zeitpunkt der Blutentnahme und die Auswertung des Testes ist viel diskutiert worden. Während ROSENTHAL und WHITE 2 mg/kg Körpergewicht injizierten, arbeitete McDONALD (1939) mit 5 mg/kg. Dieser Dosis wird auch heute noch vor zahlreichen anderen Vorschlägen der Vorrang gegeben (BURNETT (1954), KESSEL, KÖRTGE und PEZOLD (1954), ALLIOT und PARAT (1951)).

Bei der Auswertung des Testes haben wir uns DOST und GOETZE (1956) und deren Vorschlag, den Bromsulphalein-Test durch eine Zeit-Clearance zu beurteilen, angeschlossen. Unter der hepatischen Clearance eines Stoffes wird das Plasmavolumen verstanden, welches pro Zeiteinheit durch die Leber von eben diesem Stoff, in unserem Falle dem Bromsulphalein, befreit wird. Er führt zu diesem Zwecke die Halbwertszeit ein, welche als ein relativer Begriff von jeder absoluten Masseinheit (Dosis der Testsubstanz, Körpergrösse, bzw. Oberfläche) unabhängig ist, und eine graphische Darstellung der Ausscheidung ermöglicht.

Voraussetzung für die Anwendung der Halbwertszeitmethode ist nach DOST (1956), dass alle Blutentnahmen ausgeführt sein müssen, ehe das aus dem Dünndarm resorbierte Bromsulphalein im enterohepatischen Kreislauf wieder erscheint. Da eine Rückresorption nach einer Zeit von wenig mehr als 20 Minuten einsetzt, und DOST ausserdem feststellte, dass nach Ablauf von 5 Minuten die Verteilungsvorgänge nach erfolgter Injektion im Blut abgeschlossen sind und somit der Farbstoff seine höchste Konzentration hat, schlug er diese Zeiten für eine Blutentnahme vor.

Einen Weg zur Auswertung des Bromsulphalein-Testes geben die Autoren SEYDL und GRIMME (1951/1953) mit folgender Überlegung: Nach der Injektion von Bromsulphalein wird in einer Zeiteinheit eine bestimmte Farbstoffmenge eliminiert. Diese entfernte Menge ist eine Funktion der Plasmakonzentration. Der Verlauf der Farbstoffausscheidung aus dem Blut entspricht einer Exponentialfunktion. Werden nun die Logarithmen der Plasma-Bromsulphaleinwerte in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen, so erhält man eine Gerade, wobei deren Steilheit das alleinige Mass für die Eliminationsgeschwindigkeit ist. Dieser Abfall der Kurve bleibt auch bei veränderter Dosis oder geringerem Plasmavolumen gleich.

Da die Ausscheidungskurven im halblogarithmischen System geradlinig verlaufen, handelt es sich um eine Exponentialfunktion mit folgender Gleichung:

$$\text{Gl. a)} \quad y = a \cdot e^{-kt}$$

wobei y der jeweilige Spiegel des Farbstoffes im Blut zur Zeit t darstellt, a der Blutspiegel zu Beginn des Absinkens, e die Basis des natürlichen Logarithmus und k eine Konstante, die die Geschwindigkeit der Bromsulphaleinausscheidung angibt.

Dies führte andere Autoren wie EVANS (1953), VERSCHURE (1952) u. a. zu der Clearanceberechnung.

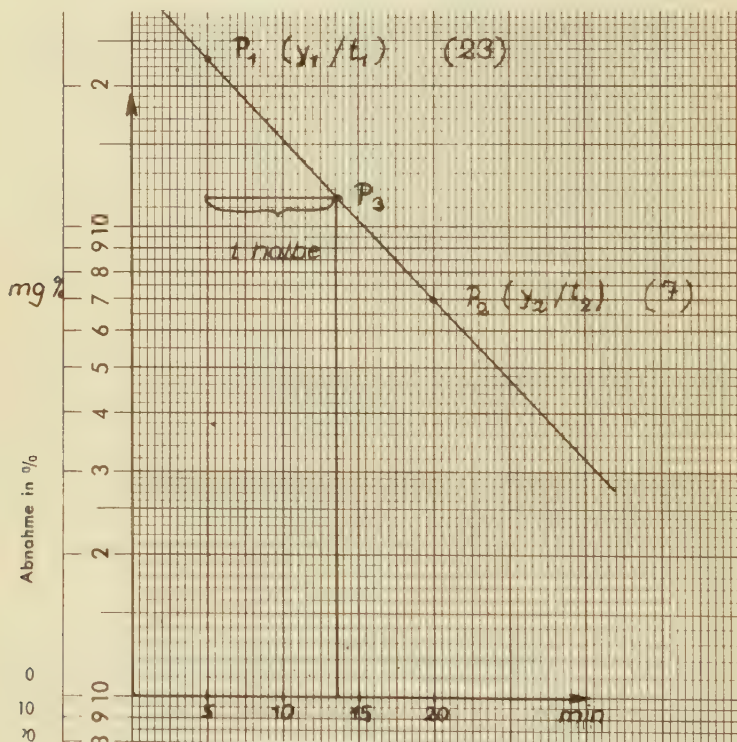


ABBILDUNG 1

Graphische Darstellung der Halbwertszeit zur Bestimmung von k .

Die in Abb.1 dargestellte Gerade ist durch die Punkte P_1 und P_2 festgelegt. Die Neigung dieser Geraden ist proportional der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Farbstoffes durch die Leber. Für beide Punkte hat die Exponentialfunktion in Gl. a) Gültigkeit.

$$y_1 = a \cdot e^{-kt_1}$$

$$y_2 = a \cdot e^{-kt_2}$$

Die Subtraktion dieser Gleichungen führt zu k.

$$\text{Gl. b)} \quad k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_1 - t_2}$$

So erhalten wir die konstante k, welche DOST (1956) als Eliminierungskonstante bezeichnet hat. Diese steht in proportionalem Verhältnis zur Abfallsgeschwindigkeit der Farbstoffkonzentration und damit zur Neigung der Ausscheidungsgeraden, jedoch im umgekehrten Verhältnis zur Zeit. DOST führte nun in den Bromsulphaleintest den Begriff der Halbwertszeit ein, die mit Hilfe der Konstanten k errechnet werden kann.

$$\text{Gl. c)} \quad t_{\text{halbe}} = \frac{\ln 2}{k}$$

"Die Halbwertszeit ist der Zeitraum, in dem die Farbstoffkonzentration im Blut auf die Hälfte absinkt". Sie ist direkt aus zwei bei der Messung erhaltenen Extinktionen zu berechnen oder aus dem Kurvendiagramm graphisch ablesbar.

Beispiel: (s. Abb. 1)

Neben den Punkten P₁ und P₂ sind in Klammern die Extinktionen vermerkt.

$$\begin{array}{ll} P_1 & y_1 = 23 \\ & t_1 = 5 \end{array} \qquad \begin{array}{ll} P_2 & y_2 = 7 \\ & t_2 = 20 \end{array}$$

Eingesetzt in Gl. b):

$$k = \frac{\ln 23 - \ln 7}{20 - 15}$$

$$k = \frac{3,135 - 1,946}{15}$$

$$k = 0,079$$

Eingesetzt in Gl. c):

$$t_{\text{halbe}} = \frac{0,69315}{0,079} = \underline{\underline{8,8 \text{ min.}}}$$

c) Technik

Nachdem die Probleme bei der Durchführung dieses Testes besprochen wurden, soll nun auf die eigentliche Technik eingegangen werden.

Bei der Originalmethode von ROSENTHAL und WHITE (1925) sind zur Bestimmung des Testes mehrere venöse Blutentnahmen von je 5 ccm erforderlich. Daher konnte der Test in der Kinderheilkunde nur in beschränktem Masse durchgeführt werden.

Erst die 1954 von HOFMANN und OETTEL entwickelte Mikromethode, bei der man den Spiegel des Teststoffes aus 0,2 ccm Kapillarblut bestimmen kann, machte eine Anwendung beim Säugling möglich. Die folgenden Untersuchungen wurden mit geringen Abänderungen (MARTIUS, ZIMMER, FACKLER (1957)) nach der Methode durchgeführt, wie sie HOFMANN und OETTEL beschrieben haben.

Den Neugeborenen werden 5 mg/kg Körpergewicht "Bromthalein⁺") der Fa. Merck intravenös injiziert. In den zur Blutaufnahme bereitgestellten Zentrifugenröhrchen befindet sich jeweils 1,35 ccm eines isotonischen Citratpuffers (4 Teile NaCl 0,9 %ig und 1 Teil Natriumcitrat 3,8 %ig werden mit wenigen Kristallen Zitronensäure auf pH = 6,5 eingestellt). Die Blutentnahmen erfolgen 5 und 20 Minuten post injectionem, wobei jeweils 0,3 ccm Kapillarblut aus einer Lanzetteinstichwunde an der Ferse mittels Blutzuckerpipetten entnommen und in den Citratpuffer ausgeblasen wird. Anschliessend wird 10 min. lang bei 3000 U/min. zentrifugiert und mit einer Tuberkulinspritze die überstehende Flüssigkeit (Serum und Pufferlösung) in ein Reagenzglas übergeführt. Davon werden je 0,4 ccm in 2 Mischröhrchen verteilt. Die eine Probe (Messlösung) wird mit 0,05 ccm 1 %iger NaOH-Lösung versehen, wodurch das Bromsulphalein sichtbar wird, die andere (Kompensationslösung) mit der gleichen Menge Citratpuffer.

Da die Corex-Glasküvetten des Spektralphotometers mehr Substanz benötigen, werden noch je 3 ccm der Citratpufferlösung dazugegeben.

Nach sorgfältiger Durchmischung wird die Farbintensität bei 580 m μ Wellenlänge am Beckmann'schen Spektralphotometer (Modell DU) ermittelt.

Die bei unseren Versuchen erreichte hohe Endverdünnung von 1 : 86,25 des auf seinen Farbstoffgehalt zu prüfenden Serums (BRAUN, MEX, PEZOLD

⁺) Das Bromsulphalein wurde uns von der Fa. Merck zur Verfügung gestellt. Für die Überlassung der Ampullen möchten wir sehr herzlich danken.

(1953)) sowie die Verwendung des Beckman-Apparates (GAEBLER (1945)) lassen auf eine Bestimmung des Serum-Leerwertes verzichten.

d) Fehlermöglichkeiten

Der entero-hepatische Kreislauf des Bromsulphaleins ist ein heftig umstrittenes Problem (LORBER und SHAY (1952), BRAUN, MEX und PEZOLD (1953), GIGES und MITARBEITER (1953)). Es wurde bereits darauf hingewiesen und auch die Versuchsergebnisse von DOST und GOETZE (1956) dargelegt, deren Werte in dieser Arbeit berücksichtigt wurden.

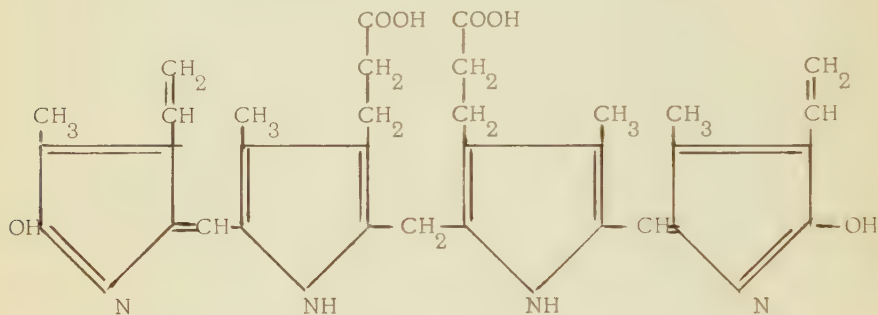
Ein weiterer Faktor, dem manche Autoren eine grosse Bedeutung beimessen, ist die Bindefähigkeit des Farbstoffes an die Serumalbumine, durch welche erst ein Transport zur Leber gewährleistet ist. Im Gegensatz dazu steht die mehr lockere Bindung der nierengängigen Stoffe. .

Wenn auch die Meinungen in der Literatur auseinandergehen (BENNOLD und MITARBEITER (1950), BRAUN, MEX und PEZOLD (1953), PANTLEN und RUPPEL (1954)), so sollte doch bei Probanden mit starker Hypoproteinämie der Test nicht angewandt werden, da hier die Urinausscheidung von Bromsulphalein erheblich ansteigen kann. Diesem extrahepatischen Faktor wie auch die Berücksichtigung des Herzminutenvolumens (MYERS und HICKAM (1950)) von dem auch die Leberdurchblutung und somit die Farbstoffeliminierung aus dem Blutstrom abhängt, sollten Beachtung geschenkt werden.

2. GESAMTBILIRUBINBESTIMMUNG IM SERUM

a) Chemie und Physiologie (n. HEILMEYER (1955))

Bilirubin hat die Strukturformel:



Das Molekulargewicht beträgt 632,0. Der Gallenfarbstoff entsteht bei der physiologischen Blutmauserung als wenigstes Endprodukt des Hämoglobinstoffwechsels. Als Ort der Bilirubinbildung gelten die Kupfferschen Sternzellen der Leber und Milz. Ausserdem entsteht Bilirubin überall dort, wo Hämoglobin frei auftritt, wie aus der Umwandlung des Blutfarbstoffes in Hämatomen hervorgeht. Die Ausscheidung des Gallenfarbstoffes erfolgt jedoch nur durch die Leber. Im normalen Serum Erwachsener, das seine Gelbfärbung hauptsächlich dem Bilirubin verdankt, sind 0,2-1,0 mg% enthalten.

b) Durchführung und Fehlerquellen

Zur Bestimmung des Gesamtbilirubins im Serum, welches beim gesunden Neugeborenen praktisch ausschliesslich als indirekt reagierender Farbstoff vorliegt, wurde die von SCHELLONG und WENDE (1960) entwickelte Mikromodifikation der Technik nach JENDRASSIK und GRÖF (1938) angewandt. Diese gestattet es, mit kleinen Kapillarblutmengen auszukommen.

Die Messung erfolgte gleichfalls am Beckman-Spektralphotometer in Correx-Glasküvetten. Der günstigste Messbereich konnte bei 600 mμ ermittelt werden. Dieser Wert wurde mit Hilfe mehrerer Testlösungen unterschiedlicher Farbstoffkonzentration gefunden.

Besonderer Wert wurde auf die von SCHELLONG und WENDE (1960) vorgeschlagene Eichtechnik der Bilirubinbestimmungsmethode gelegt. Diese Autoren

hatten durch Vergleichsuntersuchungen nachgewiesen, dass die Voraussetzungen einer einwandfreien Eichung bisher in den meisten Kliniken nicht erfüllt sind, so dass sich durch Einschleichen von Fehlern ganz unterschiedliche Bilirubinwerte ergeben. Es sollten darum die Ergebnisse verschiedener Untersucher nur mit Vorbehalt verglichen werden. Die bei eigenen Untersuchungen ermittelten Werte sind auf Grund einer gemeinsamen Eichtechnik mit denen von SCHELLONG und VEST vergleichbar.

Wesentlicher Bestandteil der von SCHELLONG und WENDE ausgearbeiteten Eichtechnik ist die Herstellung einer stabilen und neutral reagierenden Bilirubinlösung im Serum, deren Gehalt an Gallenfarbstoff über viele Stunden unverändert bleibt.

Bei unserer Eichung mit Bilirubin "HOFFMANN-LA ROCHE" ermittelten wir den

Umrechnungsfaktor	U = 46,5	sowie die
Korrektionsgrößen	$K_1 + K_2 = 0,006$	

Der Bilirubingehalt des Serums in mg% wurde aus dem abgelesenen Extinktionswert E, der Küvettschichtdicke S (cm) sowie der Serummenge M (ml) nach der von SCHELLONG (1962) angegebenen Formel errechnet:

$$\text{mg\% BR} = \frac{U}{10 M S} = - \left(\frac{K_1}{10 m} K_2 \right)$$

III. ERGEBNISSE

Die Funktionsprüfungen der Leber wurden an 25 operativ entwickelten Neugeborenen, die alle eine schwere Geburt durchgemacht hatten, ausgeführt. Das Kollektiv der geburtsgeschädigten Kinder ist deshalb nicht grösser, weil unsere Untersuchungen für die labilen Kinder eine weitere, nicht unerhebliche Belastung bedeuten.

Die Säuglinge wurden in zwei Altersgruppen -in 15 bis 50 Stunden alte und 5 bis 8 Tage alte Kinder- eingeteilt, um die allmähliche Anpassung der kindlichen Leber an das extrauterine Milieu beobachten zu können.

Ausserdem wurden unsere, an operativ Entwickelten Ergebnisse denjenigen von MARTIUS (1957), SCHELLONG (1962) und VEST (1959) bei gesunden

und ausgetragenen Spontangeborenen erhaltenen Normalwerten gegenübergestellt.

Tabelle I und II zeigen den bei unseren Probanden ermittelten Bilirubin-gehalt im Serum, sowie die gleichzeitig beim Bromsulphalein-Test errechneten Halbwertszeiten. Aus den ermittelten Werten ergibt sich:

1. Bromsulphalein-Test: Alle operativ entwickelten Kinder zeigen eine im Vergleich zu Spontangeborenen (MARTIUS (1957)) deutlich verminderte Ausscheidungsgeschwindigkeit für Bromsulphalein, was in den erhöhten mittleren Halbwertszeiten klar zum Ausdruck kommt (Tab. III). Bei den eigenen Untersuchungen konnte eine gute Übereinstimmung mit den von G. MARTIUS (1958) gefundenen Werten bei operativ Entwickelten erzielt werden. Unsere geburtsgeschädigten Kinder weisen am Ende der ersten Lebenswoche noch Halbwertszeiten auf, die sonst bei Spontangeborenen nur in den ersten Tagen nach der Geburt festgestellt werden können (Abb. 2).
2. Bilirubinbestimmung im Serum: Die Probanden lassen eine verstärkte Bilirubinämie erkennen. SCHELLONG (1962) erreicht in der Mittelwertskurve der Bilirubinkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten bei reifen Spontangeborenen am 3. Tag (bzw. nach 72 Stunden) den Höhepunkt mit 6,0 mg%. Dieser ist nach 96 Stunden auf 5,0 mg% abgesunken. Vergleichen wir hierzu die Bilirubinwerte unserer 5 und mehr Tage alten operativ entwickelten Kinder (Tab. II) so finden wir eine deutliche Erhöhung der Gallenfarbstoffkonzentration im Serum.

Um über den initialen Schwachzustand dieses kindlichen Organes und besonders über den damit verbundenen gestörten Bilirubinstoffwechsel noch mehr zu erfahren, wurden 48, durch Vakuum-Extraktion entwickelte Kinder, im Alter von 1 bis 10 Tagen (bzw. 24-240 Std.) auf ihre Gallenfarbstoffausscheidung hin geprüft.

Tab. IV und Abb. 3 zeigen nun deutlich, dass bei operativ entwickelten Neugeborenen in den ersten Lebenstagen eine ständige Zunahme des Bilirubin-gehaltes im Blut besteht und dieser am 6. Lebenstag seinen Höhepunkt mit 12,9 mg% erreicht. Somit bestätigt sich die Beobachtung, dass der Maximalwert der Bilirubinämie um so später erreicht wird, je höher der Gallenfarbstoff im Blut ansteigt. Nach SCHELLONG (1962) und VEST (1959) erreichen normale Spontangeborene am 3. bzw. 4. Tag mit einer mittleren Bilirubinkonzentration von nahezu 6,0 mg% im Serum ihr Maximum, während die eigenen Probanden bereits in den ersten 24 Stunden einen mittleren Wert von 6,5 mg% Bilirubin aufweisen. Der bei operativ entwickelten Kindern oft beobachtete frühzeitig, verstärkt und meist auch verlängert auftretende

Ikterus findet somit als Folgezustand einer erhöhten Ausscheidungsschwäche der Leber für Gallenfarbstoff seine Klärung.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von VEST (1959), der bei sub partu oder post partal geschädigten Kindern eine Neigung zu durchschnittlich höheren Bilirubinwerten als bei solchen mit einem ungestörten Geburtsverlauf beobachtete. Er fand bei diesen Säuglingen einen Höchstwert von 15 mg%, der von unserem von 16,7 mg% nicht allzu abweicht.

TABELLE I

Die Halbwertszeiten der Bromsulphaleinausscheidung und die Bilirubinkonzentrationen im Serum bei operativ entwickelten Kindern im Alter von 15-50 Std.

Journal Nr.	Alter Std.	Körpergew. g	t _{halbe} min	BR mg%	Bemerkung
1172	15	3750	7,2	6,4	<u>Vakuum-Extr.</u> - verzög. Austreibungsperiode
1143	15	3380	8,9	3,7	<u>Bracht</u> - I. einf. Steisslg.
1149	15	3150	12,0	15,6	<u>Bracht</u> - Lövset - Veit - <u>Smellic</u> - Steiss-Fusslg.
979	17	2930	11,0	7,1	<u>sectio</u> - Geburtsstillstand droh. intraut. Asphyxie
986	19	2980	9,5	3,9	<u>Vakuum-Extr.</u> - droh. intraut. Asphyxie
1194	19	3040	8,7	4,0	<u>Vakuum-Extr.</u> - droh. intraut. Asphyxie
665	24	3870	10,8	5,3	<u>Vakuum-Extr.</u> - verzög. Austreibungsperiode - Hypertonie
977	26	2700	8,8	11,8	<u>sectio</u> - Rupturgefahr
748	38	2520	8,7	8,6	<u>sectio</u> - b. tiefem Placen- tasitz - vorzeit. Lösung
701	41	3150	9,5	3,9	<u>Vakuum-Extr.</u> - Geburts- stillstand
1036	41	3420	10,7	10,0	<u>Vakuum-Extr.</u> - droh. intraut. Asphyxie - Beating.
1095	41	3280	7,8	5,9	<u>Vakuum-Extr.</u> - droh. intraut. Asphyxie
897	44	3880	7,5	6,5	<u>Vakuum-Extr.</u> - verzög. Austreibungsperiode
446	50	3360	8,4	11,1	<u>Brachtversuch</u> - Lövset - <u>Veit Smellic</u> - I. Becken- endlage

TABELLE II

Die Bromsulphalein-Ausscheidung und Bilirubinkonzentration im Serum bei operativ entwickelten Kindern im Alter von 5 bis 8 Tagen

Journal Nr.	Alter Tage	Körpergew. g	t _{halbe} min	BR mg%	Bemerkung
282	5	3600	5,8	8,2	<u>Vakuum-Extr.</u> - Geburtsstillstand - droh. intraut. Asphyxie - Beatmung
270	5	2260	5,3	5,7	<u>sectio</u> - Absinken der kindl. Herztöne
288	5	3650	5,1	5,3	<u>Vakuum-Extr.</u> - Geburtsstillstand - Absinken der kindl. Herztöne
443	5	2900	6,1	8,4	<u>Bracht</u> - I.unvollk. Fusslg.
762	5	3590	8,6	9,9	<u>Vakuum-Extr.</u> - droh. intraut. Asphyxie - lange Geburtsdauer
1029	5	2970	5,3	6,4	<u>Vakuum-Extr.</u> - prim. u. sek. Wehenschwäche - droh. intraut. Asphyxie
918	6	3060	9,5	12,7	<u>Vakuum-Extr.</u> - verzög. Austreibungsperiode - 3 x-ige Nabelschnurumschlingung - lg. Geburtsdauer
1061	6	3270	7,5	5,5	<u>Vakuum-Extr.</u> - verzög. Austreibungsperiode
1108	6	3830	7,4	5,8	<u>Vakuum-Extr.</u> - sek. Wehenschwäche, droh. Asphyxie
1098	7	3080	7,5	10,9	<u>Vakuum-Extr.</u> - droh. intraut. Asphyxie
857	8	3520	7,1	4,8	<u>sectio</u> - I.Querlage - enges Becken

TABELLE III

Darstellung der mittleren Halbwertszeiten operativ entwickelter Kinder verschiedener Altersgruppen, sowie deren Gegenüberstellung mit den von G. MARTIUS (1958) bei Spontangeborenen und operativ Entwickelten ermittelten Werten.

Probanden	Alter	mittl. Halbe min.
<u>operativ Entwickelte</u> (HUBER)	15-50 Std.	<u>9,3</u>
operativ Entwickelte (MARTIUS)	21-50 Std.	9,0
Spontangeborene (MARTIUS)	20-50 Std.	7,0
=====		
<u>operativ Entwickelte</u> (HUBER)	5- 8 Tg.	<u>6,8</u>
operativ Entwickelte (MARTIUS)	5- 9 Tg.	6,9
Spontangeborene (MARTIUS)	5-10 Tg.	5,9

TABELLE IV

Mittlere Bilirubinkonzentrationen von 48 durch Vakuum-Extraktion entwickelten Kindern im Alter von 1 bis 10 Tagen, sowie mittlere Bilirubinkonzentrationen reifer Spontangeborener (VEST (1959)) im Alter von 2, 4, 6 und 8 Tagen.

Alter Std.	mittl. BR-Konz. mg%	mittl. BR-Konz. mg%
	<u>Vakuum-Extraktionen</u> (HUBER)	<u>Spontangeborener</u> (VEST)
24	6,5	-
48	7,1	3,23
72	7,5	-
96	8,3	5,44
120	8,9	-
144	12,9	4,63
168	12,2	-
192	11,5	4,11
216	10,3	-
240	8,9	-

Diese Werte wurden einer persönlichen Mitteilung von M. VEST entnommen.

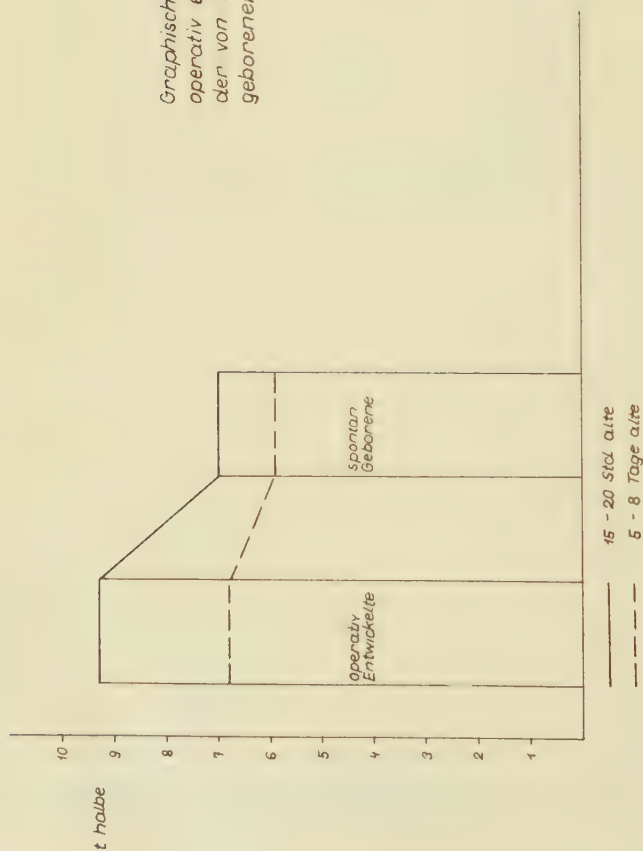
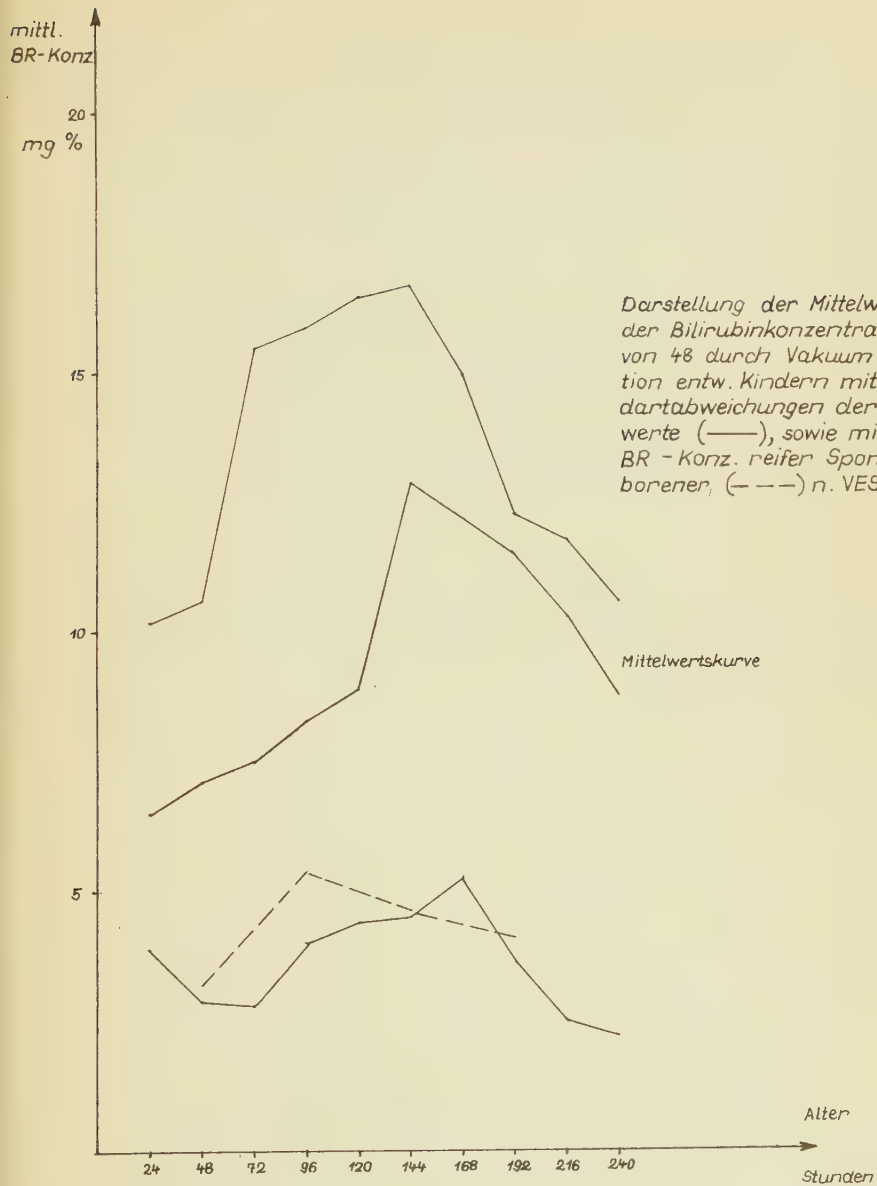


ABBILDUNG 2

ABBILDUNG 3



IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die an Hand von zwei Leberfunktionsproben ermittelten Untersuchungsergebnisse in Form erhöhter Halbwertszeiten und verstärkter wie auch verlängerter Bilirubinämie zeigen deutlich, dass operativ entwickelte Kinder eine im Vergleich zu gesunden Neugeborenen noch stärkere Beeinträchtigung ihrer Leberfunktion aufweisen. Die Anpassung an die veränderten Umweltbedingungen erfolgt bei ihnen langsamer als bei spontangeborenen Neugeborenen.

Es ist denkbar, dass die Ursache nicht nur in der erhöhten geburtsmechanischen Belastung, die einen "stress" für den kindlichen Organismus darstellt, sondern auch in der häufigen Indikation zur geburtshilflichen Operation, der intrauterinen Asphyxie, zu suchen ist. Dieser verminderte Sauerstoffmangel scheint auch bei den durch Vakuum-Extraktion entwickelten Neugeborenen eine weitere Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des empfindlichen und durch die plötzlich veränderten Durchblutungsverhältnisse nach der Geburt ohnehin schon in Mitleidenschaft gezogenen Leberparenchyms verantwortlich zu sein.

Diese erschwerte Anpassung operativ entwickelter Kinder an die extrauterine Umwelt ist als eine "Adaptionsstörung" im Sinne FANCONIS (1953) zu deuten und findet in dem Wort "Belastungsikterus" (G. MARTIUS (1957)) eine berechnete Namensgebung.

An Schluss meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen,
Herrn Prof. Dr. G. MARTIUS für die Überlassung des The-
mas, seine wertvollen Hinweise und ganz besonders für
seine freundliche Hilfsbereitschaft recht herzlich zu
danken.

V. LITERATURVERZEICHNIS

ACS M., S.SYRANYI:

Z.Geburtsh.133, 181 (1950)

ALLIOT M., A.PARAT:

Presse Méd., Paris 59, 501 (1951)

BRAUER R.W., R.PESSOTTI:

Fed.Proc.7, 207 (1948)

BIFFI U., P.GALLI:

J.physiol.path.gén.9, 721 (1907)

BONAR B.E. Amer.J.Dis.Child.50, 1143 (1935)

BILLING B.H., P.G.COLE, G.H.LATHE:

Biochem.J.65, 774 (1957)

BROWN A.K., H.BURNETT:

Amer.J., Dis.Child.94, 510 (1957)

BROWN A.K., W.W.ZUELZER, H.H.BURNETT:

J.Clin.Invest.37, 332 (1958)

BURNETT W.: The Lancet, March 6, p.488 (1954)

BRAUN G., A.MEX, F.A.PEZOLD:

Dtsch.Arch.f.klin.Med.200, 520 (1953)

BENNOLD H., H.OTT, M.WIECH:

Dtsch.Med.Wschr.75, 11 (1950)

CANTAROW A., C.W.WIRTS:

Proc.Soc.Exper.Biol.u.Med.47, 252 (1951)

COLE P.G., G.H.LATHE, B.H.BILLING:

Biochem.J.57, 514 (1954)

DAVIDSON L.T., K.K.MERRITT, A.A.WEECH:

Amer.J.Dis.Child.61, 958 (1941)

DUTTON G.J., I.D.E.STOREY:

Biochem.J.57, 375 (1954)

DOST F.H., T.GOETZE:

M Schr.f.Kinderhk.104, 22 (1956)

- EVANS R.L.: Science 117, 718 (1953)
- FINDLEY L., G.HIGGINS, M.W.STANIER:
Arch.Dis.Child.22, 65 (1947)
- FANCONI G.: vergl. H.WILLI im Lehrb.d.Geburtshilfe von Koller-Held-
Neuweiler, S.Karger, Basel (1953)
- GILBERT A., P.LEREBoullet, STEIN:
Ann.gynéc., obstétr.60, 18 (1903)
- GRODSKY G.M., J.v.CARBONE:
J.Biol.Chem.226, 449 (1957)
- GRODSKY G.M., J.v.CARBONE, R.FANSKA:
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.97, 291 (1958)
- GIGES B., W.C.MORSE, W.S.SHARON, G.WYNN:
Gastroent., Baltimore 24, 23 (1953)
- GAEBLER O.H.: Amer.J.Clinic.Pathol.15, 452 (1945)
- HILGENBERG F.C.:
Mschr.Geburtsh.Gynäk.68, 326 (1925)
- HERLITZ C.W.: Acta paed.6, 214 (1926)
- HIRSCH A.: Zschr.Kinderhk.9, 196 (1913)
- HELLMUTH K.: Mschr., Geburtsh.Gynäk.54, 341 (1921)
- HIJMANS VAN DEN BERGH A.A.:
Barth, Leipzig 1918
- HOFMANN H.Th., H.OETTEL:
Ärztl.Wschr.9,965 (1954)
- HEILMEYER L.: Lehrb.d.spez.patholog.Physiologie (1955)
- INGELFINGER F.J., MENDELOFF A.J., P.KRAMER:
Gastroenterology 11, 646 (1948)
- JENDRASSIK L.P., GRÔF:
Biochem.Zschr.297, 81 (1938)
- JOPPICH G.: Mschr.Kinderheilk.101, 51 (1953)
- KAUTHIO J.: Ann.Méd.Exper.et Biol.Ferm.28, Suppl.5, 6 (1950)

- KLEIN R.J., S.A.LEVISON:
Proc.Soc.Exper.Biol.et Med.31, 179 (1931)
- KESSEL M., P.KÖRTGE, F.A.PEZOLD:
Arch.Exp., Path.Parm., Leipzig 223, 127 (1954)
- LORBER S.H., H.SHAY:
Gastroenterology 20, 262 (1952)
- MARTIUS G., F.ZIMMER, E.FACKLER:
Arch.Gynäk.188, 539 (1957)
- MARTIUS G.: Dtsch.med.Wschr.82, 1422 (1957)
- MARTIUS G.: Dtsch.med.Wschr.83, 1681 (1958)
- MILLS M.A., C.A.DRAGSTEDT:
Arch.Int.Med.62, 216 (1938)
- MENDELOFF A.J., S.E.BRADLEY, P.KRAMER, F.I.INGELFINGER:
Gastroenterology 13, 222 (1949)
- McDONALD D.: Surgery etc.69, 70 (1939)
- MYERS und HICKAM:
Dtsch.Ges.für Kreislaufforschg.109 (1950)
- NAPP J.H., PLOTZ:
Arch.Gynäk.176, 781 (1949)
- OBERINSKY W., A.L.DENLEY, R.W.BRAUER:
Pediatrics 9, 421 (1952)
- PERL E.: Schweiz.Med.Wschr.87, 334 (1957)
- PANTLEN H.W., UPPEL:
Münch.Med.Wschr.96, 706 (1954)
- ROSENTHAL S., E.C.WHITE:
J., A.M.A.84, 1112 (1925)
- ROSS S.G., WAUGH T.R., H.T.MALLOY:
J.Pediatr.11, 397 (1937)
- SCHELLONG G.: Ikterus Neonatorum (1962)
- SCHELLONG G., U.WENDE:
Arch.Kinderhk.162, 126 (1960)

- SCHELLONG G., U.WENDE:
Klin.Wschr.38, 703 (1960)
- SNELLING C.E.: Ikterus Neonatorum J.Pediatr.2, 399 (1933)
- SCHICK B., S.B.WEINER, M.REINER:
Amer.J.Dis.Child.64, 655 (1942)
- SCHIFF E., E.FAERBER:
Jb.Kinderhk.97, 245 (1922)
- SCHMID, R., L.HAMMAKER, J.AXELROD:
Arch.Biochem.70, 285 (1957)
- SCHMÖGER R.: Arch.Kinderhk.150, 226 (1955)
- SEIDEL G., E.GRIMME:
Klin.W.29, 579 (1951)
Medizinische 120 (1953)
- SCHÄFER K.H.: Mschr.Kinderhk.101, 158 (1953), 98, 154 (1950)
- VEST M.: Karger, Basel 1959
- VERSCHURE J.C.M.:
Acta med.Scand.142, 409 (1952)
- VOGT D., K.STEHR, D.HAID:
Dtsch.med.Wschr.85, 1719 (1960)
- WAUGH T.R., F.T.MERCHANT, C.B.MAUGHAN:
Amer.Med.Sc.199, 9 (1940)
- YLPPÖ A.: Z.Kinderhk.9, 208 (1913)

LEBENS LAUF

Am 4. Mai 1940 wurde ich in Bad Waldsee als Tochter des Regierungsrats Dr. Willi Huber und seiner Ehefrau Martha, geborene Löffelhardt, geboren.

Mein Vater fiel an der Ostfront als Hauptmann d. R. im Jahre 1944. Nach Beendigung des Krieges zog ich mit meiner Mutter nach Stuttgart. Hier trat ich im Oktober 1946 in die Volksschule ein. Im Dezember dieses Jahres übersiedelten meine Mutter und ich nach Aalen, wo ich bis zum Herbst 1950 die Volksschule besuchte.

Die Reifeprüfung habe ich nach weiteren 9 Jahren Schulbesuchs im Februar 1959 am Schubartgymnasium in Aalen abgelegt.

Im Mai 1959 begann ich an der Universität Tübingen mein medizinisches Studium und bestand dort im April 1960 das Vorphysikum und nach weiteren 3 Semestern im Oktober 1961 das Physikum.

Das 6 semestrige klinische Studium absolvierte ich an der Universität München, wo ich seit dem WS 1961/62 immatrikuliert bin.

Hier gedenke ich im Februar 1965 mein medizinisches Staatsexamen abzulegen.

